

# VU Research Portal

## Quantitative PET/CT imaging and dosimetry of 89Zr labelled compounds

Makris, N.

2015

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Makris, N. (2015). *Quantitative PET/CT imaging and dosimetry of 89Zr labelled compounds*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

Immuno positron emissie tomografie (immunoPET) is een nieuw diagnostisch hulpmiddel. Hierbij wordt de hoge specificiteit van monoklonale antilichamen voor specifieke antigenen (welke in hoge mate aanwezig zijn in tumoren) gecombineerd met de hoge sensitiviteit van PET. In dit proefschrift worden nieuwe methoden gepresenteerd voor *in vivo* kwantificatie van  $^{89}\text{Zr}$  gelabelde monoklonale antilichamen (mAbs) met PET/CT. Ook werd met deze methoden de geabsorbeerde en effectieve dosis van verscheidene organen geschat. Dit is nodig om de optimale dosering voor behandeling van tumoren en het effect van  $^{89}\text{Zr}$  mAbs op gezonde organen te bepalen. Ook kan worden bekeken of een patint geschikt is voor behandeling, aangezien  $^{89}\text{Zr}$  informatie geeft over receptorexpressie in de tumor en hoe het medicijn zich verdeelt in het lichaam. Verder is het van belang te onderzoeken of met mAbs PET de toegepaste radioactieve dosis binnen wettelijk vastgestelde limieten blijft. Volgens internationale richtlijnen is een effectieve dosis van  $>10\text{mSv}$  een matig risiconiveau. Mogelijk wordt met mAbs PET deze grens overschreden, wat gerechtvaardigd is wanneer er een substantieel voordeel is voor de patint, zoals het voorkomen van een ziekte. Daarnaast zijn gestandaardiseerde procedures cruciaal wanneer data wordt verkregen in verscheidene centra (multicenter studie), om vergelijkbare kwantitatieve data tussen instituten te garanderen. Hoewel gestandaardiseerde protocollen van de conventionele  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT studies ook op  $^{89}\text{Zr}$ -PET/CT kunnen worden toegepast, moeten factoren specifiek voor de radionuclide in acht worden genomen. Daarnaast behandelt dit proefschrift dosimetrie van  $^{89}\text{Zr}$ -cetuximab. Hierbij is vooral de geabsorbeerde dosis van het rode beenmerg van belang. Een nieuwe methode werd gintroduceerd om automatisch de contouren van het rode merg te bepalen. De invloed van deze nieuwe methode op de bepaling van actieve concentratie en geabsorbeerde dosis werd onderzocht en vergeleken met de standaard, handmatige, bepaling.

In **hoofdstukken 2** and **3** wordt de standaardisatie van  $^{18}\text{F}$ FDG en  $^{89}\text{Zr}$  PET/CT beschreven. Het doel was om kwalitatief goede en consistente PET/CT beelden te verkrijgen in een multicenter setting. **Hoofdstuk 2** beschrijft standaardisatie van  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT. Door zowel fantoom- als klinische data te reconstrueren met verschillende instellingen (het aantal iteraties en subsets, de breedte van de time-of-flight kernel en de blob radius) werd een multicenter setting gesimuleerd. Het volume van de tumor (ook wel volume of interest VOI) werd bepaald door  $\text{VOI}_{A50\%}$ ,  $\text{VOI}_{3Dpeak}$  en  $\text{VOI}_{max}$  te berekenen. Op basis van de fantoom data lieten de verschillende reconstructie en VOI types zien dat er een variatie in recovery coëfficiënten (RC) optreedt. Het aangepaste EANM/NEMA fantoom bleek het meest

geschikt voor stabiele beeldkwaliteit en kwantificatie. Het SNM-CTN fantoom was het meest geschikt voor detecteerbaarheid van laesies. Voor zowel fantoom- als klinische data lieten  $VOI_{A50\%}$ , en  $VOI_{max}$  gelijkwaardige (hoge) sensitiviteit zien voor variaties van de reconstructie instellingen in RC en de opname in de tumor (standardized uptake value; SUV). Een substantieel lagere sensitiviteit werd verkregen voor  $VOI_{3Dpeak}$  en lijkt daarom de meest geschikte uitkomstmaat.

$^{18}F$  PET/CT multicenter studies vereisen gestandaardiseerde beeldacquisitie, reconstructie en analyses, zoals beschreven in de richtlijnen van European Association of Nuclear Medicine voor tumor beeldvorming en zoals gecomplementeerd in het EARL accreditatie programma. Voor  $^{89}Zr$  moeten echter bijkomende factoren in overweging worden genomen welke in **hoofdstuk 2** worden beschreven. De emissie van non-prompt 909 keV straling na elke positron emissie kan namelijk de cross calibratie tussen de PET/CT scanner en lokale dosis calibrator beïnvloeden. Daarnaast kan een lage injectiedosis en een latere start van de scan leiden tot een afname in beeldkwaliteit. Om hier rekening mee te houden zijn extra stappen voor EARL geaccrediteerde scanners nodig voor  $^{89}Zr$  studie, zoals calibratie van de lokale dosis calibrator met een normale dosis calibrator en post-reconstructie effening van beelden die zijn verkregen op Gemini of Discovery scanners. Tevens kan het gebruik van  $VOI_{3Dpeak}$  voor de analyse van de activiteit concentraties in tumoren verschillen tussen scanners minimaliseren. Deze methode wordt beschreven in dit hoofdstuk en heeft geleid tot een verhoogde nauwkeurigheid van lokale activiteit concentraties en minimalisatie van RC variabiliteit, waardoor multicenter  $^{89}Zr$  PET/CT studies met gestandaardiseerde beeldkwaliteit mogelijk zijn.

**Hoofdstuk 4, 5 en 6** beschrijven de kwantificatie en dosimetrie van  $^{89}Zr$ -cetuximab PET/CT. Dit is nodig om activiteit concentraties van  $^{89}Zr$  PET/CT in verscheidene organen te bepalen. **Hoofdstuk 4** beschrijft de dosimetrie van  $^{89}Zr$ -cetuximab PET/CT, waarbij de nadruk ligt op de geabsorbeerde dosis van het rode beenmerg. Op 1, 24, 24, 94 en 144 uur na injectie van  $^{89}Zr$ -cetuximab werden PET/CT scans gemaakt en bloed afgenomen. De lendenwervels werden handmatig ingetekend op de PET/CT scans. Naast de handmatig ingetekende lendenwervels (de beeld-gebaseerde methode) werden ook de bloedsamples (de bloedplasma-gebaseerde methode) gebruikt voor het bepalen van de activiteit concentratie van de rode bloedcellen. Bij de bloedplasma-gebaseerde methode werd aangenomen dat de ratio tussen de activiteit concentratie in het rode merg en het bloedplasma constant is. De dosis conversie factoren uit het softwarepakket OLINDA/EXM 1.1 werden gebruikt om de volgende doses te berekenen: 1)

---

de effectieve dosis, 2) de geabsorbeerde dosis op het rode merg ten gevolge van de activiteit in het rode merg zelf (zelf-dosis), en 3) de geabsorbeerde dosis op het rode merg ten gevolge van de activiteit in het rode merg en de omgeving (totaal-dosis). De bloedplasma-gebaseerde methode liet een verschil zien van  $-21\%$  in de zelf-dosis en  $-6\%$  in de totaal-dosis ten opzichte van de beeld-gebaseerde methode. Naast de volledige dosimetrie bepaling, werd ook een simpelere bepaling van de dosimetrie berekend met slechts drie tijdstippen (1, 48 en 144 uur na injectie). Deze simpelere bepaling liet maximaal  $5\%$  afwijking zien in de geschatte orgaandosis ten opzichte van de volledige dosimetrie bepaling. De hoogste geabsorbeerde dosis werd aangetroffen in de lever ( $2.60 \pm 0.78 \text{ mGy}\cdot\text{MBq}^{-1}$ ), gevolgd door de nieren, de milt en, als laatste, de longen. De effectieve dosis op het hele lichaam was  $0.61 \pm 0.09 \text{ mSv}\cdot\text{MBq}^{-1}$ . Hoewel de totale geschatte dosis maximaal  $6\%$  verschil gaf tussen de beeld-gebaseerde en de bloedplasma-gebaseerde methode, is er een sterke voorkeur voor de beeld-gebaseerde methode, omdat deze methode corrigeert voor een niet-constante ratio tussen de activiteit concentratie in het rode merg en het bloedplasma. Dit is vooral belangrijk in de radio-immunotherapie met monoklonale antilichamen die gelabeld zijn met zuivere of nagenoeg zuivere  $\beta^-$  emitters ( $^{90}\text{Y}$  of  $^{177}\text{Lu}$ ). Hierbij is alleen de zelf-dosis relevant bij de bepaling van de dosis op het rode merg. In dat geval kan de fout in de zelfdosis meer dan  $20\%$  bedragen wanneer de bloedplasma-gebaseerde methode gebruikt wordt, in plaats van de beeld-gebaseerde methode. De simpelere methode met drie tijdstippen na injectie is veelbelovend. Deze methode reduceert de benodigde scan tijd op de PET/CT en de daarbij komende kosten.

**Hoofdstuk 5** beschrijft nieuwe methoden om snel en accuraat de regionale geabsorbeerde doses te bepalen voor  $^{89}\text{Zr}$  PET/CT studies.  $^{89}\text{Zr}$ -cetuximab data werd gebruikt voor validatie van deze methoden. VOIs met verschillende voxel groottes werden handmatig ingetekend op CT scans. Rigide en elastische registratie-algoritmen werden gebruikt om deze handmatig ingetekende VOIs te projecteren op een vervolgs-can van dezelfde patient. Dice coëfficiënten (DSC) en Hausdorff afstanden werden berekend om kwaliteit van deze beeldregistraties te onderzoeken. De totale activiteit, geabsorbeerde dosis en effectieve dosis werd berekend per orgaan. De semi-automatische VOI methode, gebaseerd op de elastische registratie, liet een uitstekende nauwkeurigheid zien voor de longen en de lever (DSC:  $0.90 \pm 0.04$ ;  $0.81 \pm 0.06$ ) en een goede nauwkeurigheid voor de milt en de nieren (DSC:  $0.71 \pm 0.07$ ;  $0.66 \pm 0.08$ ). Afhankelijk van het orgaan varieerde de Hausdorff afstand tussen de 13 en 16 mm. Voor de lever en de longen lieten alle methoden vergelijkbare prestaties zien. Voor de nieren en de milt, daar-

entegen, werd de nauwkeurigheid in de bepaling van de totale activiteit en de geabsorbeerde dosis slechter bij toenemende voxel groottes. Echter, de geabsorbeerde dosis in de organen en totale activiteit verschilden minder dan 10% wanneer de methode gebaseerd was op de elastische beeldregistratie. De verschillen in de effectieve doses vielen binnen 3% tussen de onderlinge methoden. Samengevat is in deze studie een snelle, semiautomatische en nauwkeurige methode ontwikkeld die de geabsorbeerde orgaandosis en de effectieve dosis van  $^{89}\text{Zr}$ -cetuximab PET/CT studies kan bepalen. Deze methode maakt gebruik van elastische beeldregistratie en kan, naast  $^{89}\text{Zr}$ -cetuximab PET/CT studies, waarschijnlijk ook worden toegepast op stoffen die gelabeld zijn met andere langlevende radionucliden. In **hoofdstuk 6** werden twee technieken vergeleken om regionale activiteit concentraties en geabsorbeerde dosis van  $^{89}\text{Zr}$  PET/CT studies in het rode merg te bepalen. Standaard handmatig ingetekende regio's (VOIs) werden vergeleken met automatisch verkregen VOIs. Alle patinten ondergingen vijf PET/CT scans. De lendenwervels werden handmatig ingetekend op de verscheidene PET/CT scans. Daarnaast werden de lendenwervels automatisch op alle CT scans ingetekend met een automatische iteratieve contour methode. De zelf-dosis en totaal-dosis werden bepaald aan de hand van dosis conversie factoren uit het softwarepakket OLINDA/EXM 1.1. Het gemiddelde percentuele verschil tussen de handmatige en automatische methoden was minder dan 5% voor de activiteit concentraties in rode merg en minder dan 3% voor de geabsorbeerde dosis in het rode merg. Op basis van de resultaten werd geconcludeerd dat de automatische methode gebruikt kan worden voor dosimetrie studies van het rode merg.

Toekomstig onderzoek moet zich richten op het ontwikkelen van templates die automatisch regio's binnen het lichaam kunnen bepalen. Dit is van belang omdat het handmatig intekenen van regio's variabiliteit kan introduceren wat niet wenselijk is. Een vereiste voor deze automatische methode is een uitgebreide PET/CT database met verscheidene templates zodat deze overeenkomen met de karakteristieken van de patint. Dit wordt al op grote schaal toegepast bij neurologie PET/CT studies, waar is aangetoond dat met dit soort templates objectieve en reproduceerbare regionale waardes kunnen worden bepaald (1). In tegenstelling tot het brein, zullen organen zoals de lever, de longen en het hart, bewegen en daarom van vorm veranderen tijdens de PET scan wat het definieren van een nauwkeurige template zal bemoeilijken.

In tegenstelling tot  $^{89}\text{Zr}$  heeft  $^{124}\text{I}$  een complexer vervalschema wat tot nieuwe uitdagingen leidt. Namelijk, in ~50% van de desintegraties heeft  $^{124}\text{I}$  een directe emissie van  $\gamma$  stralen. Dit kan kwantitatieve bias en een slechte

---

beeldkwaliteit veroorzaken wanneer daar niet voor wordt gecorrigeerd. Dit benadrukt de noodzaak voor het ontwikkelen en valideren van corrigerende technieken voor deze  $\gamma$  stralen. Echter, verschillen in correctie methoden zullen leiden tot kwantitatieve parameters die niet met elkaar meer te vergelijken zijn. Nieuwe multicenter kalibratie procedures (2) analoog met de procedure beschreven in dit proefschrift zijn daarvoor nodig.



## References

- [1] C. Svarer, K. Madsen, S.G. Hasselbalch, L.H. Pinborg, S. Haugbl, V.G. Frkjaer, S. Holm, and O.B. Paulson G.M. Knudsen. Mr-based automatic delineation of volumes of interest in human brain pet images using probability maps. *Neuroimage*, 24: 969–979, 2005.
- [2] M. van der Vlies, J. Kist, H. Greuter, A. van Lingen, M. Stokkel, W. Vogel, B. de Keizer, O. Hoekstra, and M. Huisman. Multi-center calibration of pet/ct scanners for iodine-124. *J Nucl Med*, 54(Suppl 2), 2013.